



**LA GENÉTICA EN EL CÁNCER**  
**El papel de la atención primaria**

**Iñaki Gutiérrez Ibarluzea y Eunata Arana Arri**

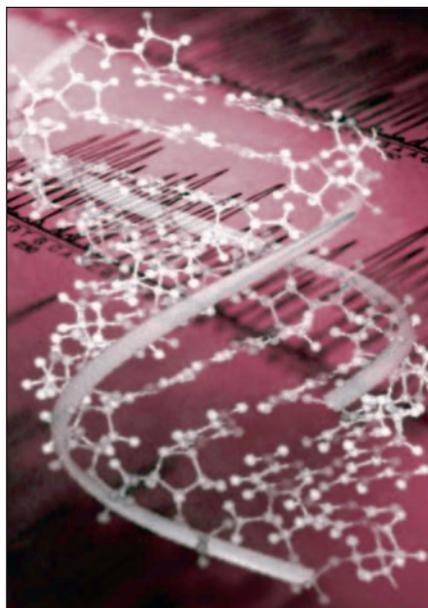


## 1. INTRODUCCIÓN

Los avances en las técnicas de manipulación de material genético y el conocimiento cada vez más profundo del genoma humano están revolucionando la Medicina en general, y las disciplinas tradicionales del laboratorio en particular. Actualmente se está hablando de prestaciones adaptadas, de medicina individualizada, de perfiles, de chips, de fármacos a la carta,...

A lo largo de los años, y especialmente en las últimas décadas por la velocidad de desarrollo, se ha visto que la investigación biomédica y en ciencias de la salud es un instrumento clave para mejorar la calidad y la expectativa de vida de los ciudadanos y para aumentar su bienestar. La aparición de nuevas herramientas analíticas ha llevado a grandes descubrimientos que hacen posible avanzar en la detección precoz, en el diagnóstico, en el pronóstico y en la adecuación y monitorización del tratamiento de un número cada vez mayor de enfermedades y permiten albergar fundadas esperanzas sobre el tratamiento e incluso la curación en un futuro no muy lejano de patologías hasta ahora inabordables.

En pocos años ha cobrado enorme relevancia la obtención, utilización, almacenaje y cesión de las muestras biológicas con fines de diagnóstico y de investigación. Son cada vez más frecuentes las investigaciones que implican procedimientos invasivos en seres humanos, y la investigación con gametos, embriones o células embrionarias se ha hecho imprescindible en el ámbito de la terapia celular y la medicina regenerativa. En el mismo sentido existen procedimientos diagnósticos que determinan la susceptibilidad de



las personas a padecer determinadas patologías. Sin embargo, estos avances científicos y los procedimientos y herramientas utilizados para alcanzarlos, generan importantes incertidumbres éticas y jurídicas que deben ser convenientemente reguladas, con el equilibrio y la prudencia que exige un tema tan complejo que afecta de manera tan directa a la identidad del ser humano.

Además, estos nuevos avances científicos cuestionan la organización en la que hasta ahora se ha basado el cuidado en salud, que en este nuevo contexto exige más que nunca un enfoque multidisciplinar, la aproximación del investigador básico al clínico y coordinación y el trabajo en red, como garantías necesarias para la obtención de una asistencia de calidad.

Las técnicas de manipulación de material genético han seguido un desarrollo muy rápido en los últimos años, lo cual ha tenido diferentes consecuencias como una coexistencia desordenada de recursos –tanto humanos como materiales– dedicados tanto a la práctica asistencial como a la investigación, una proliferación de laboratorios en los que se realizan técnicas aisladas de genética y biología molecular. Igualmente se ha observado una carencia de homogeneidad en los niveles de formación de los profesionales que se dedican a esta actividad.

La gran variedad y complejidad de estas técnicas, así como la repercusión que tienen, no sólo en el paciente sino también en sus familiares, aumenta la necesidad de profesionales especializados que estudien, orienten, asesoren y ayuden a pacientes, familiares y clínicos a utilizar adecuadamente todos estos recursos, así como a interpretar los resultados que se obtengan y efectuar las recomendaciones pertinentes sobre las consecuencias de los resultados obtenidos.

En este contexto, es claro que merece la pena presentar un marco de reflexión sobre los aspectos de las nuevas tecnologías genéticas y sus implicaciones en la práctica y que presente un sistema de planificación-regulación que satisfaga las necesidades de todos los grupos de interés, cuidando de manera especial el abordaje de las incertidumbres jurídicas y éticas. De esta manera en el presente documento se pretende exponer el problema centrándolo en un aspecto que, si bien no es el principal, sí que procura una serie de incertidumbres y un especial desazón, angustia y, ante la falta de información, desamparo

entre la población en general como es el cáncer de origen genético o el papel que juega la genética en el cáncer. En este sentido y como ya se ha dicho antes, el abordaje siempre debe ser multidisciplinar, pero, en este artículo, se ha pretendido afrontarlo desde un punto de vista singular como es el posible papel que puede y debe jugar la Atención Primaria como vía de acceso al sistema y como primera puerta o ventana por la que la ciudadanía se acerca al sistema sanitario, y por tanto con vital importancia ya que de ella se derivan o pueden derivarse una serie de actuaciones que condicionan o pudieran condicionar el manejo de la persona y sus circunstancias individuales. Si bien ese componente individual cuando hablamos de manejo y sus consecuencias derivadas siempre hay que colocarlo en entredicho, en el tema de las patologías de base genética y sus consecuencias como tal, nos hacen tener que hablar más bien del individuo y su entorno afecto. En cualquier caso, y dado que estamos hablando de sistemas sanitarios y en nuestro caso públicos, universales, accesibles y equitativos, no se nos puede olvidar el fin último como es el proporcionar una atención de calidad a las personas y familias que presentan o pueden presentar enfermedades tumorales de base genética con ciertos criterios que puedan ayudar a conformar un sistema garante basado en la estructuración de los servicios, la accesibilidad y la equidad para el conjunto de la ciudadanía.

Del mismo modo, no se nos puede escapar que la investigación actual en genética y biología molecular puede ofrecer nuevas oportunidades para la promoción de la salud en la población. La integración responsable y eficaz del conocimiento basado en el genoma y

la aplicación de las tecnologías derivadas en los servicios médicos y en intervenciones públicas, en beneficio de la salud de la población, es el objetivo de la Salud Pública Genómica (SPG).

Así la integración del proceso se ha definido en varias fases: evaluación, desarrollo de políticas y verificación que se resumen en la figura 1 tomada de Beskow et al, 2001 (1).

## 2. GENÉTICA Y CÁNCER

El cáncer es el producto final de una serie de mutaciones del ADN que conducen a una ventaja selectiva de crecimiento de un clon de células. Determinados genes críticos, ya que regulan normalmente el crecimiento celular, son los objetivos de tales mutaciones causantes de cáncer y se pueden clasificar en tres grupos principales: protooncogenes, genes supresores de tumor y los genes vigía o vigilantes (gatekeeper). La acción de los protooncogenes es estimular y regular el control del crecimiento celular y su división, los genes supresores de tumor inhiben el crecimiento celular o inician los procesos de apoptosis y, finalmente, los genes vigilantes o vigía tienen como objeto mantener la integridad genómica, mediante la detección de errores en el genoma y su corrección.

Estas tres clases de genes críticos mencionados pueden sufrir mutaciones por tres mecanismos principales: el medio ambiente, el azar, y la herencia. La forma en la que vivimos y a lo que estamos sometidos afecta a nuestros genes y a nuestra propensión para el desarrollo de cáncer. Así, hay ejemplos clásicos probados como el vínculo entre la luz ultravioleta y cáncer de piel (2), el



Fig. 1: Marco teórico de integración de la Genómica en la Salud Pública de Beskow LM et al, 2001.

virus del papiloma humano y el cáncer cervical (3), la exposición a radiación y el cáncer de tiroides (4), y el humo del tabaco y el cáncer de pulmón (5). ¿Significa esto que todas las personas que fuman van a desarrollar cáncer de pulmón o que todas las personas que toman el sol van a sufrir melanoma? Desde luego que no, esto nos hace pensar que, al igual que lo que sucede con otras patologías, algo más que el medio y los hábitos debe influir de manera sustancial en el riesgo.

Así, una proporción importante de personas que desarrollan cáncer no tienen factores de riesgo evidente y simplemente el azar parece ser el responsable o, al menos, tener en parte la culpa. La capacidad del cuerpo para reproducir fielmente el ADN es muy precisa, pero no lo suficiente y de hecho algunos errores se producen en el proceso. Se dice así que una mutación se produce como resultado de errores de replicación del ADN, y esto sucede una vez cada 10

millones de pares de bases. Los mecanismos de defensa con los que cuenta nuestro cuerpo son capaces de corregir dichos errores en el 99,9% de los casos (6). Esto significa que sólo uno de cada 10 millones de pares de bases se duplica por error durante la replicación del ADN; sin embargo, debido a que una célula diploide contiene 6 millones de pares de bases, una nueva mutación es probable que se produzca en alguna parte del genoma de una célula, una vez cada dos divisiones. Esta cifra puede ser asumida como el umbral mínimo de mutación que las exposiciones ambientales se encargan posteriormente de aumentar. Por otro lado, los procesos metabólicos habituales en el organismo generan moléculas reactivas, como los radicales libres, que pueden dañar de manera continua nuestro ADN. Por lo tanto, una proporción considerable de cáncer humano es consecuencia de la acumulación al azar de mutaciones en estos genes críticos que regulan el crecimiento celular. Ante lo expuesto se puede decir que el mantenimiento intacto de nuestro ADN es una batalla difícil, y en un marco de tiempo suficiente, el cáncer es un resultado probable, independientemente de las exposiciones ambientales. Tal y como apuntaba recientemente Mariano Barbacid, responsable del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), la consecuencia del incremento de la esperanza de vida de la población en el mundo desarrollado ha llevado equiparado un incremento en la incidencia de cáncer en general, sin contar con las exposiciones a determinados agentes ambientales o los hábitos de vida de individuos y grupos poblacionales.

Una tercera forma de adquirir mutaciones en los genes críticos que regulan

la proliferación celular es la hereditaria. Sólo una pequeña proporción, se estima que entre un 5 y un 10% de todos los tumores, tiene un carácter familiar o hereditario. Los cánceres hereditarios son la consecuencia de mutaciones germinales en genes concretos que incrementan la susceptibilidad para padecer cáncer. Esta susceptibilidad se transmite entre los miembros de la familia de acuerdo a distintos patrones de herencia. Se hereda la susceptibilidad a padecer cáncer, lo que no implica la certeza de desarrollarlo en todos los casos. Este punto que parece una mera puntualización, sin embargo tiene una extrema importancia sobre todo en el manejo de dicha información y sus consecuencias, entre las cuales podemos incluir acciones preventivas o terapéuticas que pueden influir en la calidad de vida del individuo y de su familia. En los últimos años se han identificado alrededor de 40 genes implicados en otros tantos síndromes de predisposición hereditaria al cáncer y se han desarrollado técnicas para el estudio y la caracterización de sus mutaciones. Algunos de estos síndromes y genes aparecen en la siguiente Tabla 1. Estos síndromes, tales como el cáncer de ovario y de mama, están causados por alteraciones hereditarias en los genes críticos predisponiendo a los pacientes a determinados tipos de cáncer. Los genes mutados son poco frecuentes en la población en su conjunto, pero, cuando están presentes, están asociados con un alto riesgo de padecer cáncer (es decir, que presentan alta penetrancia). Es importante destacar que estos síndromes pueden ser reconocidos a través de la historia familiar y, por tanto, el médico de familia cuenta con una oportunidad única para practicar la medicina preventiva en el paciente individual y en toda su familia (8).

**Tabla 1**

**Síndromes de Predisposición Hereditaria al Cáncer  
(fuente Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas CNIO, 2009)**

**a. Entidades con herencia autosómica dominante en las que la determinación genética influye en el manejo clínico.**

Patología	Incidencia	Gen	Locus
Cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC) o síndrome de Lynch	1/200-1/1.000	MSH2 MLH1 MSH6 PMS1 PMS2 MLH3 TGFB2	2p21-p22 3p21.3 2p16 2q31-q33 7p22 14q24.3 3p22
Cáncer de mama / ovario hereditario (CMOH)	1/500-1/2.500	BRCA1 BRCA2	17q21.1 13q12.3
Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN 1)	2- 10/100.000	MEN1	11q13
Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2 (MEN 2)	1/25.000	RET	10q11.2
Poliposis adenomatosa de colon familiar	1/6.000-1/13.000	APC	5q21-q22
Síndrome de PTEN-hamartomas	1/200.000	PTEN	10q23.31
Síndrome de von Hippel-Lindau	1/36.000-1/45.000	VHL	3p25-p26
Retinoblastoma hereditario	1/13.500-1/25.000	RB1	13q14.1

**b. Entidades con herencia autosómica dominante en las que la determinación genética tiene un valor clínico potencial**

Patología	Incidencia	Gen	Locus
Esclerosis tuberosa o enfermedad de Bourneville	1/30.000	TSC1 TSC2	9q34 16p13.3
Melanoma familiar	1/10.000	CDKN2A CDK4	9p21 12q14
Neurofibromatosis 1	1/3.500	NF1	17q11.2
Neurofibromatosis 2	1/40.000	NF2	22q12.2
Paraganglioma familiar	Raro	SDHB SDHC SDHD	1p36.1-p35 1q21 11q23
Poliposis juvenil	1/100.000	SMAD4 BMPR1A	18q21.1 10q22.3
Síndrome de Beckwith-Wiedemann	1/14.000	1/14.000	11p15.5
Síndrome de Birt-Hogg-Dubé	Raro	BHD	17p11.2
Síndrome de Gorlin	1/57.000	PTCH	9q22.3
Síndrome de Li-Fraumeni	Raro	TP53	17p13.1
Síndrome de Peutz-Jeghers	1/120.000	STK11	19p13.3
Tumor de Wilms familiar	1/10.000	WT1	11p13

**c. Entidades con herencia autosómica recesiva**

Patología	Incidencia	Gen	Locus
Anemia de Fanconi	1/360.000	FANCA FANCB FANCC FANCD1 FANCD2 FANCE FANCF FANCG FANCI FANJ FANCL FANCM	16q24.3 Xp22.31 9q22.3 13q12.3 3p25.3 6p21-p22 11p15 9p1317q22 2p16.1
Ataxia-telangiectasia	1/30.000-1/100.000	ATM	11q22.3
Síndrome de Bloom	Raro	RECQL3	15q26.1
Síndrome de Chediak-Higashi	Raro	LYST	1q42.1-q42.2
Síndrome de Rothmund-Thomson	Raro	RECQL4	8q24.3
Síndrome de Werner	1/500.000	RECQL2	8p21-p12
Xeroderma pigmentoso	1/250.000- 1/1.000.000	XPA XPC DDB2	9q22.3 3p25 11p11- p12

**d. Otras entidades de predisposición al cáncer**

Patología	Incidencia	Gen	Locus
Cáncer esofágico con tilosis palmoplantar	Desconocida		
Cáncer gástrico familiar	Desconocida	CDH1	16q22.1
Carcinoma no medular de tiroides familiar	Desconocida		
Carcinoma de próstata familiar	Desconocida		
Carcinoma renal de células claras familiar	Desconocida		3p?
Carcinoma renal papilar familiar	Desconocida	MET	7q31
Complejo de Carney	Raro	PRKRA1A	17q23-q24
Disqueratosis congénita	Desconocida	DKC1	Xq28
Síndrome linfoproliferativo ligado al X, o enfermedad de Duncan	Raro	SH2D1A	Xq25
Síndrome de Sotos	Raro	NSD1	5q35

En estas familias la descendencia de un individuo portador de mutación tiene un 50% de probabilidades de heredar el gen alterado y desarrollar un cáncer a lo largo de su vida.

### 3. ¿HASTA QUÉ PUNTO ES EL CÁNCER HEREDITARIO?

Si empleamos el cáncer de ovario y de mama como ejemplos: 212.600 nuevos casos de cáncer mama y 25.400 nuevos casos de cáncer de ovario se diagnostican cada año en los Estados Unidos (9). Tal y como se ha mencionado, aproximadamente el 5-10% son hereditarios (10). Por lo tanto, 20.000 casos de familiares de cáncer de mama y de ovario son posibles por año en los Estados Unidos. Aproximadamente el 84% de los casos suceden en familias de alto riesgo y son secundarios a determinadas mutaciones de genes asociados al cáncer de mama como el BRCA1 o el BRCA2 (10). Aproximadamente 100.000 supervivientes de cáncer de mama están en riesgo de padecer tumores malignos, debido a mutaciones heredadas (12-14), siendo la prevalencia estimada de mutaciones BRCA1 y BRCA2 en los Estados Unidos de 950.000 personas según diversas fuentes (12,15,16). En el caso de la CAPV un estudio reciente financiado por el Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco y coordinado por Osteba, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Tejada et al, 2007), establecía que: *“en el periodo 1986-1995 se diagnosticaron 75 nuevos casos de cáncer de mama en varones y 7.227 en mujeres, de ellos 1.143 en mujeres con edad menor de 45 años, es decir unas 114 al año. No disponemos de datos de las que tendrían menos de 40 años, pero podríamos estimar esta última cantidad en unas 80. En ese mismo periodo se diagnosticaron 1.159 casos*

*de cáncer de ovario, de ellos 247 en menores de 45 años de edad, es decir, unas 25 al año. Respecto a los antecedentes familiares de cáncer de mama disponemos de los datos del Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama (PDPCM) de la CAPV, donde, al contrastar los antecedentes familiares en mujeres diagnosticadas de cánceres de intervalo en el PDPCM de la CAPV, que eran mujeres entre 50 y 65 años de edad, se estima que en torno al 8% de ellas tenían antecedentes familiares que las harían candidatas a consejo genético por cumplir los criterios de inclusión mencionados previamente. Aplicando esa proporción del 8% a los 609 cánceres de mama esperables anualmente en mayores de 45 años, supondría otros 49 casos al año de candidatas a consejo y estudio genético a las que habría que restar las ya estudiadas por haberlo hecho a una de sus familiares jóvenes, con lo que quedarían unas 30” (17).*

De dichos datos se extrapolaba que la carga de consultas de consejo genético ligadas a cáncer de mama hereditario sería en torno a las 195 mujeres año en la CAPV, siendo 115 de ellos casos índice y 80 casos familiares.

Por otro lado, cuando consideramos los 40 síndromes de cáncer en la tabla 1, es evidente que la carga de la enfermedad hereditaria de esas mutaciones es considerable. Así pues, aunque el porcentaje global de cáncer hereditario es pequeña (5-10%), el número total de cánceres hereditarios es grande debido a la ocurrencia común de cáncer en la población.

#### 4. ¿CUÁLES SON LAS SOSPECHAS DE UNA PREDISPOSICIÓN FAMILIAR AL CÁNCER?

La historia familiar es el indicio más importante a una predisposición a cáncer hereditario en el individuo o su familia. Sin embargo, aseverar los datos de la historia familiar puede suponer mucho tiempo si estos no están suficientemente bien recogidos y, a menos que los médicos de familia sean capaces de obtener información adecuada, pueden perderse posibles pacientes susceptibles de padecer síndromes de cáncer heredado que podrían beneficiarse de un diagnóstico y consejo genético (18-20).

Así, determinados aspectos de la historia familiar son especialmente importantes en el reconocimiento de síndromes de cáncer heredado (Tabla 2). Entre ellos podemos destacar: un gran número de personas afectadas en una misma familia, familias con más de una generación de individuos afectados, así como la presencia de individuos con tumores que surgen independientemente, como cáncer de mama bilateral. La incidencia de cáncer en las personas de mayor edad es superior que en personas más jóvenes debido a que la oportunidad de que se acumulen con el tiempo las alteraciones del ADN causadas por la exposición ambiental y/o a elementos nocivos es más alta (9,21). Por lo tanto, una edad temprana (<40 años) en el momento del diagnóstico de cáncer en un individuo o en alguno de los miembros de su familia es un indicio de la existencia de una predisposi-

ción familiar al cáncer. Por razones no muy bien entendidas, la agrupación de determinados tipos de tumores en una familia, tales como el cáncer de mama y de ovario o de colon y el cáncer uterino, es otro indicio de predisposición familiar. Por último, una población que se ha reproducido en una forma relativamente aislada puede tener una alta prevalencia de mutaciones específicas que confieren un riesgo elevado de cáncer. Por ejemplo, mientras que la prevalencia de mutaciones BRCA1 y BRCA2 en la población caucásica de los Estados Unidos es de 0,2%, las personas de ascendencia judía ashkenazi tienen una prevalencia de partida de más del 2% de tales mutaciones (16,22). Así pues, la elaboración o existencia de una historia familiar y un árbol genético del paciente es fundamental para la evaluación del riesgo.

**Tabla 2**

##### **Factores de riesgo de sospecha de cáncer familiar**

- ✓ Un gran número de elementos familiares afectos
- ✓ >1 generación afectada
- ✓ < 40 años a la edad de diagnóstico
- ✓ Aparición de tumores independientes (ej., cáncer de mama bilateral)
- ✓ Agrupación de determinados tipos de tumores
- ✓ Presentación inusual (ej., cáncer de mama en un hombre)
- ✓ Determinados grupos étnicos (ej., Judíos ashkenazi)

## 5. ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE EL RECONOCER FAMILIAS DE ALTO RIESGO?

---

Si se puede identificar a individuos con alto riesgo o susceptibilidad de padecer un cáncer hereditario dentro de familias determinadas, los pacientes y sus familias pueden estar motivados para cambiar sus hábitos. Es importante recordar que la penetrancia de las mutaciones raramente es completa. La penetrancia incompleta se debe a que el fenotipo asociado a la mutación puede tener una causa multifactorial y por tanto, su expresión fenotípica puede verse inhibida por otros factores, ya sean ambientales o genéticos. Se ha demostrado por otra parte que el consejo genético, y la vigilancia expectante conduce a un incremento de la supervivencia en los cánceres de mama y ovario (12). Igualmente en el estudio Framingham, una de las series de seguimiento más importantes a nivel mundial se encontró que el empleo de mamografías de control fue mayor entre las mujeres con historia familiar de cáncer de mama que en las mujeres sin historia familiar (23). Un estudio de cáncer de colon, encontró que un reconocido historial familiar de cáncer se asoció con una mejor adherencia a las recomendaciones de sigmoidoscopia (24).

El efecto negativo de una prueba de predisposición al cáncer no debería pasarse por alto y sí tratado en su justa medida. De hecho, cuando existe una mutación conocida en la familia la sensibilidad y especificidad de la prueba es prácticamente del 100%. Por lo tanto, una prueba con resultado negativo hace que el riesgo individual del paciente se equipare al de la

población general y puede aliviar la ansiedad, así como los costes excesivos tanto psicológicos como monetarios de un cribado poblacional, el consumo de fármacos innecesario, o la cirugía profiláctica en algunos tumores. Una prueba negativa tiene también importantes implicaciones para los hijos del paciente y las generaciones futuras, que no heredarán el gen mutado.

El reconocimiento de familias de alto riesgo y las bases moleculares del propio alto riesgo ha contribuido en gran medida a nuestra comprensión del cáncer en la población general.

## 6. EL CONTROL DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA Y EL PAPEL DE LA ATENCIÓN PRIMARIA

---

Por todo lo antedicho es claro que la genética está transformando el campo de la medicina preventiva, y cada vez más el status genético nos informará sobre las opciones con las que contamos en la detección, supervivencia, procedimientos preventivos, y las opciones de tratamiento en cada paciente individual y su familia. Cada vez más, la evidencia sugiere que cambios sutiles en el genoma (polimorfismos) pueden contribuir a un mayor riesgo de cánceres comunes. Sin embargo, y en la misma medida, la idea de la penetrancia incompleta refuerza de manera más positiva el papel que la salud pública y la medicina preventiva juegan en el proceso de evitar o prever la aparición de tumores. Se ha puesto de nuevo de manifiesto el paradigma poblacional y la asociación que los hábitos y el ambiente tienen en el desarrollo de

patologías tumorales, máxime cuando las no hereditarias suponen entre un 90 y un 95% de todos los cánceres. En la medida en que los procedimientos preventivos mejoren, las pruebas genéticas contarán con una mayor utilidad clínica, pero la brecha entre nuestra capacidad para evaluar el riesgo y nuestra capacidad para alterar el riesgo puede que se mantenga o aumente. La detección de determinados genes o mutaciones que nos predispongan a desarrollar cánceres será realizada, sin duda, con mucha más rapidez que la evidencia que nos informe sobre cómo utilizar correctamente esa información genética floreciente para el beneficio de nuestros pacientes y sus familias. Igualmente, la publicidad directa al consumidor de las pruebas genéticas predictivas está aumentando en número y alcance, y presenta nuevos desafíos a los ya habituales en un sistema de salud. El objetivo de estos anuncios son los consumidores ingenuos a los que se ofrece información genética compleja que no es fácilmente adaptable y mucho menos comprensible (25). Es por ello que, del mismo modo que en el caso de la medicina preventiva, se refuerza la posición de la medicina comunitaria y el rol que el propio profesional sanitario que desempeña su trabajo en la comunidad puede desarrollar en la prevención de nuevos tumores o en la identificación de elementos de riesgo o sospecha que sean susceptibles de diagnóstico genético y su correspondiente consejo. Por todo ello, el profesional de atención primaria es un elemento crucial en la cadena como primer eslabón que resuelve dudas, informaciones o creencias infundadas y deriva a la atención especializada a aquellos individuos con un riesgo medio-alto, eliminando a aquellos de riesgo bajo y reduciendo

la ansiedad, el número de pruebas y los costes asociados tanto sociales como económicos. Este es el papel que se le asigna también en documentos recientes como el Consejo Genético en Cáncer hereditario (Oncoguía, 2006) o el mencionado documento de Tejada et al, 2007. Así se describe que: *“la atención primaria ha de ser el punto de referencia para la información sobre el cáncer hereditario y la atención a los individuos de bajo riesgo”*. Igualmente se definen las tareas que corresponden a la atención primaria como: informar a la población general sobre cuestiones generales sobre el cáncer hereditario, detectar pacientes con riesgo superior al poblacional y su derivación al nivel asistencial correspondiente, seguir individuos de bajo riesgo y participar en la realización de protocolos de actuación para profesionales y de folletos informativos dirigidos a pacientes. Por otro lado la solicitud de pruebas genéticas igualmente se encuentra recogido en la Oncoguía, 2006 (Tabla 3).

**Tabla 3**

**Solicitud de un estudio genético**

---

Un estudio genético en cáncer sólo debería ofrecerse cuando:

- ✓ El individuo tiene una alta probabilidad de ser portador de una mutación, es decir, el individuo tiene una agregación familiar de cáncer significativa o un diagnóstico de cáncer a una edad más precoz de la habitual.
  - ✓ Se puede garantizar con fiabilidad la interpretación del resultado de la determinación genética.
  - ✓ Los resultados pueden influir en el diagnóstico y manejo asistencial de la persona o de sus familiares.
- 

\*Tomado de Oncoguía, 2006

Para ejercer esas funciones es claro que el profesional de atención primaria debiera recibir formación adecuada para desempeñar las tareas que se le han asignado. Algunos estudios abordan dicho papel y la posibilidad de conformar un currículo acorde; así, en el Reino Unido el Colegio Oficial de Médicos (RCP) recoge las competencias que debiera desarrollar un profesional de Atención Primaria (Burke et al, 2005), lo que ha ayudado a conformar un documento de apoyo (RCP, 2007). Quizá la iniciativa más desarrollada sea la del grupo **EuroGentest** que en su página web dispone de las competencias específicas por área y especialidad (disponible en: <http://www.eurogentest.org/web/info/public/unit6/documents.xhtml>). Estas competencias son compartidas por la **European Society on Human Genetics**.

---

## 7. LA PERSPECTIVA DEL SISTEMA SANITARIO

---

Desde el punto de vista del sistema sanitario se debe abordar a corto plazo una situación que permita la incorporación progresiva y adecuada de la genética al Sistema Sanitario Público con los criterios de calidad necesarios para garantizar la equidad y la accesibilidad por parte de todos los ciudadanos. La divulgación igualmente de criterios de mínimos para la introducción de pruebas diagnósticas o procedimientos terapéuticos genéticos tanto en la asistencia especializada como en la primaria se presenta como otro aspecto a tener en cuenta. En este sentido, la Agencia de Evaluación de tecnologías sanitarias de Andalucía en colaboración con expertos del Sistema Nacional de Salud elaboró la Guía de Evaluación de Nuevas pruebas genéticas (GEN, 2008). Igualmente diferentes autonomías han abordado

diversos aspectos de la genética. En este sentido, la Consejería de Sanidad del Gobierno Vasco se encuentra elaborando una propuesta que aborde de manera integral todas las áreas y servicios y cuente con la opinión de los diferentes agentes implicados desde la comunidad hasta la atención especializada y desde los servicios de laboratorio hospitalarios hasta la investigación básica y aplicada.

Finalmente, otra perspectiva que no debiera olvidarse es la de la mejora de la percepción social sobre los beneficios reales de la medicina genómica. Actualmente se da poca información y ésta, muchas veces, es sesgada, creando expectativas falsas a la población. Ello requeriría llevar a cabo acciones en diferentes frentes: formar a los profesionales de los medios de comunicación especializados en salud; organizar congresos con mesas específicas de genética y diseñar/recomendar cursos de formación ya sean presenciales u “on line” para los médicos de atención primaria y especialidades hospitalarias que deben atender a pacientes con enfermedades genéticas; y, por último, alfabetizar, genéticamente hablando, a la población general. Para ello se podrían aprovechar iniciativas llevadas a cabo por algunas televisiones como “La Marató” de TV3 o de ETB en Cataluña y País Vasco de alto impacto y penetrancia en la sociedad.

El uso juicioso de esta nueva tecnología y su aplicación en el contexto de proveedores de cuidados y de pacientes bien informados es esencial para prevenir los riesgos y posibles daños en esta nueva era de la medicina molecular. Nos encontramos ante la punta de un gran iceberg, y es nuestro trabajo asegurar que nos aprovechamos del poder de estas nuevas herramientas, en lugar de dejar hundir el barco.

## GLOSARIO DE INTERÉS

**Penetrancia genética:** indica, en una población, la proporción de individuos que presentan un genotipo causante de enfermedad y que expresan el fenotipo patológico. Cuando esta proporción es inferior al 100%, se considera que el genotipo patológico tiene una penetrancia reducida o incompleta. La penetrancia se define para cada alelo de un gen. Por tanto, se corresponde con el porcentaje de veces que un alelo determinado de un gen produce el fenotipo con el que se le ha asociado. La *penetrancia incompleta* se debe a que el fenotipo asociado puede tener una causa multifactorial y por tanto, su expresión fenotípica puede verse inhibida por otros factores, ya sean ambientales o genéticos.

**Susceptibilidad:** El estado de predisposición o sensibilidad a las manifestaciones de algo (como un patógeno, una enfermedad familiar o una droga) o la carencia de la habilidad para resistir dichas manifestaciones. Una persona que es susceptible tiene una mayor probabilidad de mostrar los síntomas de un trastorno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. BESKOW LM, KHOURY MJ, BAKER TG, THRASHER JF. The Integration of Genomics into Public Health Research, Policy and Practice in the United States. *Community Genet* 2001; 4:2-11.
2. MEUNIER, L., RAISON-PEYRON, N. & MEYNADIER, J. (1998) UV-induced immunosuppression and skin cancers. *Rev. Med. Interne*. 19: 247-254.
3. MELBYE, M., SVARE, E. I., KJAER, S. K. & FRISCH, M. (2002) Human papillomavirus and the risk of anogenital cancer. *Ugeskr. Laeger* 164: 5950-5953.
4. TAKAHASHI, T., SCHOEMAKER, M. J., TROTT, K. R., SIMON, S. L., FUJIMORI, K., NAKASHIMA, N., FUKAO, A. & SAITO, H. (2003) The relationship of thyroid cancer with radiation exposure from nuclear weapon testing in the Marshall Islands. *J. Epidemiol.* 13: 99-107.
5. ANDO, M., WAKAI, K., SEKI, N., TAMAKOSHI, A., SUZUKI, K., ITO, Y., NISHINO, Y., KONDO, T., WATANABE, Y., OZASA, K. & OHNO, Y. (2003) Attributable and absolute risk of lung cancer death by smoking status: Findings from the Japan collaborative cohort study. *Int. J. Cancer* 105: 249-254.
6. NUSSBAUM, R. L., MCINNES, R. R., WILLARD, H. F. & THOMPSON, M. W. (2001) *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*, 6th ed. Saunders, Philadelphia, PA.
7. LINDOR, N. M. & GREENE, M. H. (1998) The concise handbook of family cancer syndromes. *Mayo Familial Cancer Program. J. Natl. Cancer Inst.* 90: 1039-1071.
8. TINLEY, S. T. & LYNCH, H. T. (1999) Integration of family history and medical management of patients with hereditary cancers. *Cancer* 86 (suppl): 2525-2532.
9. JEMAL, A., MURRAY, T., SAMUELS, A., GHAFOR, A., WARD, E. & THUN, M. J. (2003) Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J. Clin.* 53: 5-26.
10. HEISEY, R. E., CARROLL, J. C., WARNER, E., MCCREADY, D. R. & GOEL, V. (1999) Hereditary breast

- cancer. Identifying and managing BRCA1 and BRCA2 carriers. *Can. Fam. Physician* 45: 114-124.
11. FORD, D., EASTON, D. F., STRATTON, M., NAROD, S., GOLDFAR, D., DEVILEE, P., BISHOP, D. T., WEBER, B., LENOIR, G., CHANG-CLAUDE, J., et al. (1998) Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am. J. Hum. Genet.* 62: 676-689.
  12. SCHEUER, L., KAUFF, N., ROBSON, M., KELLY, B., BARAKAT, R., SATAGOPAN, J., ELLIS, N., HENSLEY, M., BOYD, J. & BORGAN, P. (2002) Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J. Clin. Oncol.* 20: 1260-1268.
  13. BURSTEIN, H. J. & WINER, E. P. (2000) Primary care for survivors of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 343: 1086-1094.
  14. MU, H., NEWMAN, B., ROUSSEAU, C., PAYNE, S., GORDON, K., GOLD, D., TSE, K., MILLIKAN, R. C. & KING, M. C. (1999) Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 and BRCA2 in a population-based series of Caucasian and African-American women. *Am. J. Hum. Genet.* 65: A21.
  15. STRUEWING, J. P., HARTGE, P., WACHOLDER, S., BAKER, S. M., BERLIN, M., MCADAMS, M., TIMMERMAN, M. M., BRODY, L. C. & TUCKER, M. A. (1997) The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N. Engl. J. Med.* 336: 1401-1408.
  16. WHITTEMORE, A. S., GONG, G. & ITNYRE, J. (1997) Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 60: 496-504.
  17. TEJADA, MI.; RUEDA, JR.; NICOLÁS, P.; OJEMBARRENA, E.; LÓPEZ-ARÍZTEGUI, MA.; LÓPEZ-VIVANCO, G.; GUERRA, I.; ERRASTI, J.; DE PABLO, JL.; ALGORTA, J.; MÚJICA, K.; PIERA, J.; MARIJUAN, MI.; SARRIUGARTE, G. Consejo genético en el cáncer de mama y en el cáncer de colon. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2007. Informe nº: Osteba D-07-06. Disponible en: <http://www.osanet.euskadi.net/osteba/es>
  18. ACHESON, L. S., WIESNER, G. L., ZYZANSKI, S. J., GOODWIN, M. A. & STANGE, K. C. (2000) Family history-taking in community family practice: implications for genetic screening. *Genet. Med.* 2: 180-185.
  19. SWEET, K. M., BRADLEY, T. L. & WESTMAN, J. A. (2002) Identification and referral of families at high risk for cancer susceptibility. *J. Clin. Oncol.* 20: 528-537.
  20. HAYFLICK, S. J., EIFF, M. P., CARPENTER, L. & STEINBERGER, J. (1998) Primary care physicians' utilization and perceptions of genetics services. *Genet. Med.* 1: 13-21.
  21. FORMAN, D., STOCKTON, D., MOLLER, H., QUINN, M., BABB, P., DE ANGELIS, R. & MICHELI, A. (2003) Cancer prevalence in the UK: results from the EUROPREVAL study. *Ann. Oncol.* 14: 648-654.

22. WHITTEMORE, A. S., GONG, G. & ITNYRE, J. (1997) Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 60: 496-504.
23. MURABITO, J. M., EVANS, J. C., LARSON, M. G., KREGER, B. E., SPLANSKY, G. L., FREUND, K. M., MOSCOWITZ, M. A. & WILSON, P. W. (2001) Family breast cancer history and mammography. Framingham Offspring Study. *Am. J. Epidemiol.* 154: 916-923.
24. CODORI, A. M., PETERSEN, G. M., MIGLIORETTI, D. L. & BOYD, P. (2001) Health beliefs and endoscopic screening for colorectal cancer: potential for cancer prevention. *Prev. Med.* 33: 128-136.
25. GOLLUST, S. E., HULL, S. C. & WILFOND, B. S. (2002) Limitations of direct-to-consumer advertising for clinical genetic testing. *J. Am. Med. Assoc.* 288: 1762-1767.
26. OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. Versión breve para la aplicación en la práctica clínica. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. CatSalut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Junio 2006 (OG01/2006)
27. BURKE S, STONE A, MARTYN M, THOMAS H, FARNDON P. Genetic Education for GP Registrars Birmingham: University of Birmingham, 2005
28. Royal College of General Practitioners, Genetics in Primary Care 2007. Disponible en: [http://www.rcgp.org.uk/pdf/curr\\_6\\_genetics\\_in\\_primary\\_care.pdf](http://www.rcgp.org.uk/pdf/curr_6_genetics_in_primary_care.pdf)
29. MÁRQUEZ S, CASTILLA JA, BRIONES E, CARRIAZO A. Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (guía GEN). AETSA 2006 (<http://www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA>).